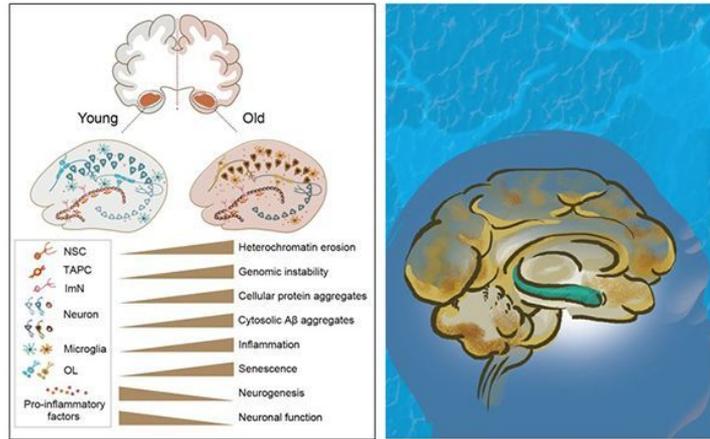




Protein & Cell: 绘制出灵长类海马衰老的单细胞转录组图谱

发布时间: 2021-06-02 13:38:21 分享到:



海马体作为脑的重要组成部分，在学习和记忆中发挥重要作用。随着年龄增长，海马功能逐渐退化，导致认知功能的减退以及多种人类神经退行性疾病发生。由于海马结构复杂，细胞组成具有高度异质性，传统研究技术难以精确揭示海马衰老过程中不同细胞类型的衰老规律及分子调控网络。此外，由于伦理及样本来源的限制，不同年龄阶段的健康人类海马组织很难获取，这在一定程度上限制了对人类海马衰老机制的深入理解，并进一步制约了脑衰老及神经退行性疾病干预手段的发展。

中国科学院动物研究所刘光慧研究组、曲静研究组，与首都医科大学宣武医院王思课题组合作，在Protein & Cell上在线发表题为Single-nucleus transcriptomic landscape of primate hippocampal aging的研究论文。该研究首次系统地绘制了灵长类海马衰老的单细胞转录组图谱，揭示了增龄伴随的海马功能减退的分子机制，为发掘海马衰老及相关退行性疾病的早期预警标志和潜在干预靶标提供了重要依据。

科研人员分别获取了年轻和年老食蟹猴的海马组织，通过组织学分析发现年老食蟹猴海马组织呈现出基因组与表观基因组不稳定性加剧（包括DNA损伤反应增加及异染色质丢失），以及蛋白稳态失衡和炎症加剧等系列组织衰老相关特征。为进一步明确灵长类海马衰老过程中的细胞和分子改变，研究人员利用高精度单核转录组测序技术，系统地揭示了神经干细胞、瞬时扩增祖细胞（TAPC）、未成熟神经元、兴奋/抑制性神经元、少突胶质细胞、小胶质细胞等12种海马主要细胞类型的基因表达特征。分析表明，瞬时扩增祖细胞和小胶质细胞受衰老影响最大，表现为具有更多的衰老相关差异表达基因以及富集了更多的神经退行性疾病的高风险基因。通过绘制神经发生轨迹的伪时间曲线及基因表达动力学分析，研究发现年老海马组织中神经发生减退主要体现在早期的瞬时扩增祖细胞增殖能力下降，以及晚期神经元功能受损。此外，研究人员通过对年老海马组织微环境组成细胞的分析，发现老年小胶质细胞和少突胶质细胞亚群中的促炎反应升高，促进了神经炎性微环境的形成，这可能加剧了年老海马组织中神经发生的减退，并可能进一步导致认知功能下降及神经退行性疾病的发生。

该研究在国际上首次报道了灵长类海马衰老的高精度单核转录组图谱，系统地解析了灵长类海马组织中多种细胞类型的衰老变化规律，揭示了海马衰老的主要分子特征，包括神经发生受损的细胞内在因素及外部微环境因素的变化。该研究加深了关于海马结构和功能增龄性变化的认识，阐明了海马衰老过程的关键易感细胞类型及易感分子，为评估灵长类海马衰老程度及预警神经退行性疾病提供了潜在的诊断生物标志物，并为发展靶向干预脑衰老及相关神经退行性疾病的新策略奠定了重要的理论基础。

来源: 动物所